FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE CAEN

ANNEE : 1969 N° : 11

THESE

pour
le

DOCTORAT en MEDECINE

DIPLOME D ETAT
par

Jacques BOURLAND

Né le 7 Septembre 1940 à FALAISE -14-

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12 DEC 1969

LE SYNDROME DE PRADER-LABHART-WILLI
-à propos de quatre observations, dont trois d'une même fratrie-

PRESIDENT : M. le Professeur JEAN L'HIRONDEL

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542712_0020

Par délibération en date du 29 novembre I969, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de CAEN

DIRECTEUR HONORAIRE .... : M. MORICE

PROFESSEUR HONORAIRE .... : M. VIGOT

DOYEN .... : J. PORIN

PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.	BONNET	Clinique obstétricale
	GUIBE	Clinique chirurgicale
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales
	LEMAIRE	Physiologie
	LEMENAGER	Pathologie générale et expérimentale
	LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
	OLIVIER	Clinique médicale
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	SAVINI	Pharmacologie
	VILLEY	Clinique médicale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES :

MM.	BRION	Neurologie et psychiatrie
	CAEN	Hématologie, sérologie, immunologie
	CATTAN	Médecine générale et thérapeutique
	DAVERNE	Electro-radiologie

. . . .

MAITRES DE CONFENCES AGREGES (suite) :

MM. DESCHAMPS	Dermatologie
FABRE	Physiologie
FERNANDEZ	Physique
FOUCAULT	Médecine générale et médecine expérimentale
GUIHARD	Médecine générale
IZARD	Histologie
MOREL	Bactériologie, parasitologie, virologie
MORIN	Neurologie et psychiatrie
PIN	Biochimie
PHELINE	Anatomie
POILPRE	Neurologie et psychiatrie
THERET	Histologie
VALLA	Médecine génerale et therapeutique
VENEZIA	Pédiâtrie

A Monsieur le PROFESSEUR Jean L' HIRONDEL

qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

A NOS MAITRES :

Monsieur le PROFESSEUR AGREGE GUIHARD

qui nous a aidé avec bienveillance dans l'élaboration de ce travail.

Monsieur le PROFESSEUR BONNET

Monsieur le PROFESSEUR AGREGE VENEZIA

nous avons bénéficié de leur précieux enseignement. Qu'ils trouvent ici le témoignage de notre sincère gratitude.

L E   S Y N D R O M E   D E

P R A D E R - L A B H A R T - W I L L I

(A propos de quatre observations dont trois dans une même famille)

I N T R O D U C T I O N

En 1956, PRADER-LABHART et WILLI publièrent l'observation (55) de neuf enfants présentant l'ensemble symptomatique suivant :

"Il s'agit d'un syndrôme associant un retard de croissance, une acromicrie, une obésité et une oligophrénie. Tous ces signes sont régulièrement précédés d'une hypotonie musculaire, extrêmement marquée pendant les premiers mois de la vie.

A côté de petits signes dégénératifs variables, on trouve toujours chez le garçon, une région scrotale hypoplasique et aplatie, avec une rétention testiculaire inguinale ou abdominale".

En 1961, les mêmes auteurs signalèrent l'évolution fréquente vers un diabète sucré, au cours de l'adolescence (56).

Depuis lors, une centaine de cas ont été décrits. Ce syndrôme est sans doute plus fréquent que ne le laisse supposer la littérature.

Nous rapportons ici les observations de quatre enfants, dont trois de la même fratrie. Nous étudierons ensuite les divers signes cliniques observés dans ce syndrôme. Et nous terminerons en envisageant les problèmes diagnostiques, étio-pathogéniques et thérapeutiques qui peuvent être rencontrés au cours de la maladie.

O B S E R V A T I O N S

OBSERVATION N° 1 : MAL. Gisèle

Née le 9 février 1954, de parents non consanguins.

Ainée d'une fratrie de trois.

Aucun cas d'obésité, de nanisme, de retard intellectuel ou de diabète dans les deux ascendances.

Au cours de la grossesse, aucun mouvement foetal ne fut perçu. Accouchement à terme, difficile. Cri retardé avec cyanose résistant à une réanimation prolongée. Poids de naissance : 4 kg.

Dès la naissance, l'enfant présente une adynamie très importante et des difficultés alimentaires. Au deuxième jour, apparaissent des convulsions qui se répéteront avec fréquence jusqu'à l'âge de 6 mois et demi, pour s'arrêter ensuite brusquement.

Un retard psychomoteur fut ensuite noté : sourire tardif, station assise à 1 an, marche à 3 ans.

Les parents ont remarqué dès les premiers mois de la vie, qu'elle était grosse et de petite taille. Son comportement était doux et facile, sauf à partir de l'âge de 5 ans où un traitement par l'extrait thyroïdien paraît avoir entraîné des modifications caractérielles (instabilité, agressivité). Ultérieurement, fut notée une importante somnolence diurne sans insomnie nocturne.

Première hospitalisation le 19 novembre 1959 (5 ans et 9 mois).

- Taille : 100 cm (soit -12 cm ou -3 D.S. pour l'âge)
- Poids : 21 kg (soit + 6 kg ou+3 D.S pour la taille)
- Périmètrenthoracique : 66 cm (+ 13 cm pour la taille)
- Périmètre abdominal : 72 cm (+ 24 cm pour la taille)
- Périmètre crânien : 0,50.

La morphologie de l'enfant est remarquable :

- par la répartition de l'adiposité qui prédomine au tronc et à la racine des membres dont la palpation donne une sensation d'infiltration mollasse, gélatineuse, différente de la consistance habituelle de la surcharge graisseuse. Le cou est court, la face arrondie et pâle, le menton petit, la chevelure normale, blonde. Les yeux sont bleus et fendus en amande.

- par l'acromicrie : les mains et les pieds (14 cm, normal : 16 cm pour la taille) stont petits et l'obésité accentue en apparence cette disproportion.

A noter encore des caries dentaires multiples et une fragilité vasculaire, avec ecchymoses fréquentes.

Il existe un genu valgum (écart inter malléolaire : 8 cm debout) et si la mobilité des hanches n'est pas limitée, sa recherche détermine des craquements.

L'examen clinique est par ailleurs normal, à l'exception d'une remarquable hypotonie (T.A. 9/7).

L'âge mental est de 5 ans 2 mois (Q.I. 0,88) avec une attention labile ; l'enfant est vélléitaire et captative avec un comportement encore très dépendant.

Le développement des points d'ossification est normal pour l'âge, et l'étude radiologique du squelette ne révèle pas

d'anomalies (sauf au niveau du crâne un développement important de la gouttière du sinus latéral).

L'E.E.G. et la pneumoencéphalographie sont normales.

Le F.O. et le champ visuel sont normaux.

L'enfant est hospitalisée du 21 décembre 1959 au 4 février 1960 dans le service du Professeur ROYER où de multiples investigations donnèrent des résultats normaux :

- hémogramme, ionogramme plasmatique, calcémie, phosphorémie, protides totaux, électrophorèse des protéines plasmatiques, lipides totaux, cholestérol total, ionogramme urinaire calciurie, épreuve de Volhard, azotémie, épreuve de concentration après post-hypophyse, audiogramme, épreuve de fixation thyroïdienne à l'iode 132 et scintigraphie thyroïdienne, 17-cétostéroïdes urinaires, 17 hydroxycorticoïdes urinaires et plasmatiques avant et après A.C.T.H., chromatographie des acides ambrés urinaires, disposition chromatinienne nucléaire.

Seuls étaient perturbés :

- le taux de cholestérol à 2,23 gr/l. et l'hypoglycémie provoquée qui révélait une hypersensibilité à l'insuline (soit - 1 D.S. par rapport aux témoins) (1/10 U/Kg soit 2 unités intra-musculaires) bien corrigée par injection d'A.C.T.H.

	avant A.C.T.H.	après A.C.T.H.
à jeun glycémie à	0,69 g/l	0,88 g/l
Injection intra-musculaire de 2 unités d'I.O.		
30 mn après	0,38 g/l	0,63 g/l
1 h	0,31 g/l	0,60 g/l
2 h	0,25 g/l	0,69 g/l
3 h	0,25 g/l	0,69 g/l
éosinophiles	90	106
	58 (après hypoglycémie)	54

Un traitement par extrait thyroïdien (5cg/j) et hydrocortisone (10 mg/j) est institué et poursuivi durant 18 mois.

<u>Seconde hospitalisation</u> dans le service du Pr ROYER, à l'âge de <u>6 ans 11 mois</u> :

L'obésité s'est nettement accentuée : poids 30 kg (+ 13 kg pour la taille) soit une prise de poids de 8 kg en un an.

Le retard statural persiste : taille 107 cm (- 12 cm pour l'âge). Segment inférieur : 49 cm ; pieds : 16 cm ; mains : 12 cm.

L'examen clinique montre encore une hypotonie musculaire, moins prononcée.

Age osseux : 7 ans.

Le taux de cholestérol est maintenant plutôt bas : 1,20 g. L'hyperglycémie provoquée (25 g de glucose per os) est normale, ainsi que celle par surcharge veineuse en glucose (0,33 g/kg) K = 1,76 X 10 - 2 et les épreuves d'hyperglycémie à l'adrénaline et au glucagon.

Le caryotype est normal.

<u>A 12 ANS</u> :

Taille : 128,5 cm ; mains : 13,5 cm ; pieds : 18 cm
Poids : 38,900 kg
lipémie : 5,95 g/l ; cholestérolémie : 1,98 g/l
Epreuve d'hyperglycémie par cortisone-glucose de Conn : normale.

- avant glucose : 0,84 g/l
  30 mn 1,18

60 mn	1,00
90 mn	0,82
120 mn	0,15
180 mn	0,70

A 14 ANS :

L'enfant est en classe de fin d'études. Elle conserve la même morphologie et la fragilité vasculaire.

Taille : 134,5 cm ; poids 48,5 kg
Périmètre crânien : 51 cm (Normal 54,5 cm)
L'épreuve de Conn reste dans les limites de la normale

- avant glucose : 0,57 g/l

30 mn	1,52
60 mn	1,15
90 mn	0,97
120 mn	0,83
180 mn	0,72

Elle obtient son C.E.P. à l'âge normal de 14 ans.

A 15 ANS 4 mois :

Taille 141 cm (soit -18 cm ou - 3 D.S. pour l'âge)
Poids : 48 kg soit + 15 ou + 2,5 D.S. pour la taille)

Il existe une atrophie des muscles de la main, prédominant sur l'éminence hypothénar, une clinodactylie du Ve et un aspect effilé des doigts, avec peau luisante rappelant la main sclérodermique. Cependant, aucune diminution de la force musculaire ni de la motilité des doigts, n'est constatée. Il existe un genu valgum.

Il n'existe pas de déviation rachidienne.

Elle ne présente que les premières manifestations de la puberté : rares poils pubiens, ébauche de développement mammaire faussement amplifié par l'adiposité.

L'épreuve de Conn (20 mg prednisone + 50 g glucose) :

- avant glucose :	1,17 g/l
30 mn	2,04
60 mn	2,24
90 mn	1,84
120 mn	1,17
180 mn	0,78

Alors que l'épreuve d'hyperglycémie simple donne :

- avant glucose :	0,62 g/l
15 mn	1,08
30 mn	1,13
60 mn	0,87
120 mn	0,65
180 mn	0,53
4 h	0,60
5 h	0,68

La notion d'hématomes fréquents fait rechercher un trouble de la coagulation : signe du lacet négatif, temps de saignement : 3', temps de coagulation : 5' et 6', rétraction du caillot et consommation de la prothrombine : normales.

OBSERVATION N° 2 : MAL. Patrick

Né le 29 août 1959.

Mouvements foetaux très peu nets au cours de la grossesse. Accouchement post-mature de trois semaines, difficile et prolongé, ayant nécessité un forceps. Cri immédiat. Céphalhématome et paralysie faciale transitoire.

Poids à la naissance : 4070 g. Taille 55 cm. Le scrotum est plat, les testicules non palpés, la verge petite, ce qui entraîne des doutes sur le sexe réel.

L'enfant qui est très hypotonique, avec tête particulièrement ballante, fait trois crises convulsives du deuxième au neuvième jour. L'alimentation est initialement difficile.

Ensuite retard moteur, avec hypotonie persistante : ne tiendra assis qu'à quinze mois et ne marchera qu'à deux ans. Le langage n'apparaîtra qu'à trente mois. vers un an le Q.I. était de 0,70. La croissance staturale est lente : à 6 mois : 61 cm (soit - 6 cm pour l'âge) et la prise de poids rapide : à 6 mois : 7,700 kg (soit + 1 kg pour la taille). Périmètre crânien : 0,42 cm.

Très vite, la morphologie est identique à celle de Gisèle avec l'obésité diffuse à maximum tronculaire, l'insuffisance staturale, l'acromicrie (main : 7,5 cm, pied : 8 cm) contrastant avec l'infiltration mollasse des membres, le genu valgum. L'âge osseux paraît normal.

Infections rhino-pharyngées répétées au cours des premiers mois.

<u>A 16 MOIS</u> :

Hospitalisation dans le service du Pr ROYER :

- Taille : 71 cm (soit - 7,5 cm pour l'âge ou - 3 D.S.)
- Poids : 12,800 kg (soit + 4 kg pour la taille ou + 4,5 D.S)
- Taille des mains : 7,6 cm et des pieds 8,5 cm
- Périmètre crânien : 47 cm
- Le scrotum est plat, les testicules de très petite taille, la verge hypoplasique et enfouie dans le panicule graisseux sus pubien

L'hypotonie musculaire reste importante ainsi que le retard moteur : tient assis, mais la station debout n'est possible que peu de temps avec soutien.

L'étude du développement psycho-moteur montre un niveau ne dépassant pas huit mois et un niveau d'intérêt ne dépassant pas 12 mois.

Les examens complémentaires suivants ont donné des résultats normaux :

- hémogramme, ionogramme plasmatique, calcémie, calciurie, phosphorémie, protides totaux, électrophorèse des protéines plasmatiques, lipides totaux, cholestérol total, N.E.F.A., ionogramme urinaire, radiographie du squelette, en particulier du crâne (sauf gouttière du sinus latéral large) électroencéphalogramme, examen ophtalmologique, fixation thyroïdienne d'iode 132, scintigraphie thyroïdienne, 17-cétostéroïdes, 17-hydroxystéroïdes urinaires, chromatographie des acides aminés urinaires. Le caryotype est également normal, masculin (Dr VENEZIA).

L'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline (0,1 U/kg/I.M.) à l'âge de 18 mois montrait une hypersensibilité à l'insuline (déviation de - 1 D.S. par rapport à la moyenne des témoins) avec absence de remontée secondaire.

temps	glycémie g/l
0	0,75
30 mn	0,31
60 mn	0,31
120 mn	0,25
180 mn	0,19

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée per os (1 g/kg) est normale à 18 mois, mais montre une réponse hyperglycémique élevée et prolongée à 2 ans 8 mois.

Avant glucose	0,88 g/l
30 mn	1,81
1 h	1,90
2 h	2,02
3 h	1,54

L'évolution fut caractérisée : par l'accentuation des caractères morphologiques : à

9 ANS 10 MOIS

Il mesure 121 cm (-13 cm ou - 2,5 D.S. pour l'âge) et pèse 34 kg (+ 12 kg ou 4,5 D.S pour la taille) avec acromicrie persistante (mains : 12,5 cm, pieds : 16,5 cm) et absence de modifications de l'état génital. La même fragilité vasculaire que chez Gisèle se manifeste. Il n'existe pas de déviation rachidienne, mais le genu valgum persiste tandis qu'est apparue une déformation des pieds caractérisée par une angulation interne et une excavation (comme s'il existait une rétraction de l'aponévrose plantaire), et l'on constate une certaine limitation de la rotation des hanches sans anomalie radiologique.

- par un retard intellectuel moyen (Q.I. : 0,70). Mais des troubles caractériels sévères ont imposé son entrée dans un établissement médico-pédagogique.

- par la persistance des troubles de la régulation glycémique, épreuve de Conn du 29 avril 1969 (10 ans)

avant glucose	1,25 g/l
30 mn	2,17
1 h	2,00
1 h 30 mn	1,86
2 h	1,60
3 h	1,40

Lipémie : 5,10 g/l, cholestérol : 1,86 g/l

Alors que l'hyperglycémie simple pratiquée lors d'un dosage d'insulinémie donne :

avant glucose	0,78 g/l
15 mn	1,08
30 mn	1,55
1 h	1,17
2 h	1,00
3 h	0,68
4 h	0,75
5 h	0,85

Un bilan de la coagulation est demandé, comme chez Gisèle : signe du lacet nagatif, temps de saignement 2'30, temps de coagulation : 6' et 9', rétraction du caillot et consommation de la prothrombine normales.

OBSERVATION N° 3 : MAL. Catherine

Soeur des précédents. Née le 3 juillet 1961, à l'issue d'une grossesse au cours de laquelle les mouvements foetaux furent à peine perçus, et d'un accouchement normal au poids de 3500 g. Compte-tenu de l'état des autres enfants on est d'emblée frappé par la petite taille des extrémités et par l'hypotonie très anormale chez un nouveau né.

A TROIS MOIS

La taille est de 55 cm et le poids de 5,570 kg, l'enfant donne une impression d'obésité, mais sans la consistance mollasse des ainés. Il existe un certain retard psychomoteur : crie peu, ne sourit pas ni ne suit du regard, mais le port de la tête est assez assuré.

A NEUF MOIS

Elle ne mesure que 63 cm (soit - 7 cm ou - 3 D.S) et pèse 5,700 kg (soit -0,800 kg). Elle ne tient pas assise ne tient pas son biberon, ne mange pas à la cuiller.

La marche ne fut acquise qu'à deux ans.

A cet âge, la taille était de 75 cm (soit -10 cm ou - 3 D.S.) et le poids de 11,700 kg (soit + 2,5 kg ou 2,5 D.S. pour la taille). L'aspect est alors caractéristique, avec le genu valgum, l'acromicrie, l'obésité avec l'infiltration mollasse. L'enfant est vorace.

A TROIS ANS ET DEMI

Le développement psycho moteur paraît supérieur à celui des ainés au même âge. Une urographie, faite en raison de l'apparition d'une incontinence d'urines coexistant avec des mictions volontaires, ne montre pas d'anomalie et permet également de vérifier l'intégrité du rachis et du squelette pelvien. La taille était alors de 84 cm (soit -13 cm) et le poids de 16 kg (+ 4,5 kg pour la taille).

A QUATRE ANS ET DEMI

La taille est de 86 cm, l'âge osseux normal. Les radios du crâne montrent une gouttière du sinus latéral très large (comme chez la soeur ainée et le frère).

Lipémie : 5,35 g/l ; cholestérolémie : 1,68 g/l

L'épreuve de Conn montre :

avant glucose	0,75 g/l
30 mn	1,88
1 h	1,85
1 h 30	1,65
2 h	1,25
3 h	0,60

Le caryotype est normal.

A CINQ ANS NEUF MOIS

La taille est de 97,5 cm ; le poids est de 20 kg. Périmètre crânien: 49 cm (normal 50,5 cm), taille des pieds : 14 cm, des mains : 10 cm.

A SIX ANS ET DEMI

Taille : 102 cm (soit - 14 cm ou - 3 D.S.) Poids : 20 kg (soit + 4 kg ou + 1 D.S. pour la taille). Il existe un retard intellectuel (Q.I. = 0,75). Même fragilité vasculaire que chez les ainés. Craquements articulaires. Enrouement permanent.

A SEPT ANS DIX MOIS

Existence d'un genu valgum et apparition récente d'une déformation des pieds, analogue à celle de Patrick, avec angulation interne dont les tentatives de réduction font saillir le bord interne de l'aponévrose plantaire, comme s'il existait une rétraction.

La taille est de 114 cm, le poids de 28 kg. Campto-dactylie du cinquième sans rétraction. Hyperglycémie provoquée (45 g de glucose) :

avant glucose	0,97 g/l
30 mn	1,70
1 h	1,72
1 h 30	1,43
2 h	1,43
3 h	1,03

On retrouve, comme chez les deux ainés, la notion d'ecchymoses fréquentes. Seul le signe du lacet (négatif) peut être recherché.

OBSERVATION N° 4 : B... François

Né le 18 janvier 1961, de parents non consanguins, bien portants. Fils unique. Par d'avortement.

Durant la grossesse, les mouvements foetaux furent faiblement perçus. Accouchement à terme, par césarienne. Poids de naissance : 2,700 kg. Dut être ranimé. Hypotonie musculaire majeure, dès la naissance.

Les premiers mois sont caractérisés par l'hypotonie persistante, avec difficultés alimentaires, ayant nécessité des gavages. L'enfant est inerte, ne crie pas.

Première consultation (Professeur Jean l'HIRONDEL) le 16 juin 1961 à l'âge de 5 MOIS :

La taille est de 64 cm, le poids : 6,300 kg et le périmètre crânien 42 cm sont normaux pour l'âge.

L'hypotonie demeure : l'examen montre une nuque molle, des réflexes ostéo-tendineux faibles ; les parents signalent que l'enfant n'a jamais crié depuis la naissance.

L'évolution va montrer :

- un retard psycho-moteur : port de tête assuré à 6 mois, station assise à 12 mois, premiers pas à 2 ans 1 mois.
- des troubles de la déglutition jusqu'à l'âge de 2 ans ; avale bien les solides, mais s'étrangle avec les liquides.

A 3 ANS 6 MOIS, une surcharge pondérale apparaît : poids : 18 kg (soit + 2 D.S.), la taille reste normale : 96 cm

Il existe par ailleurs :

- un retard psycho-moteur : l'enfant comprend assez bien mais parle mal.

- une ectopie testiculaire bilatérale
- des dysmorphies :
  - acromicrie, avec un aspect "en tétine" des doigts (la première phalange large contraste avec les deuxième et troisième phalanges qui sont effilées)
  - incurvation du cinquième doigt
  - épicanthus discret mais indiscutable.

Le caryotype est normal.

<u>A 3 ANS 9 MOIS</u>, une nette obésité s'est constituée; poids de 19,500 kg (soit + 2,26 D.S.) avec une taille normale de 97 cm. En raison de cette obésité, un traitement par l'extrait thyroïdien est institué (5 cg/j).

<u>A 4 ANS 3 MOIS</u>, une nette amélioration est constatée : poids : 19 kg (soit + 1,75 D.S. pour l'âge)

<u>A 5 ANS 4 MOIS</u>, cette amélioration persiste : poids : 22,200 kg (soit + 1,8 D.S. pour l'âge), taille : 108 cm (soit -0,2 D.S. pour l'âge). Boulimie constatée par les parents :"il ne connaît pas sa faim et si on le laissait faire il mangerait plus qu'un homme".

Le contrôle thyroïdien se révèle normal : les taux de fixation de l'iode 132 sont les suivants : 2 h = 30 % 4 h = 42 %, 6 h = 39 %.

Epreuve de Wilkins : l'arrêt de l'extrait thyroïdien n'amène aucune rechute clinique, ni aucune élévation du taux du cholestérol (4 juin 1966 : 2,45 g/l - 27 août 1966 : 2,15 g/l.

<u>A 6 ANS ET DEMI</u>, l'obésité s'est accentuée, Poids : 27,300 kg. Un retard statural discret apparaît, taille : 113 cm (soit - 1 D.S. pour l'âge). L'épreuve d'hyperglycémie provoquée est normale :

avant glucose	1 g/l
30 mn	1,41 g/l
60 mn	1,28 g/l
90 mn	1,01 g/l
120 mn	1,09 g/l
150 mn	0,98 g/l
180 mn	0,86 g/l

E T U D E   C L I N I Q U E

Les signes principaux du syndrôme de PRADER-LABHART-WILLI peuvent être résumés, comme le propose ZELLWEGER (75) par l'abréviation HHHO (Hypotonia, Hypomentia, Hypogonadism Obesity).

Nous présenterons tout d'abord, selon un ordre grossièrement chronologique, les signes neurologiques, puis les anomalies morphologiques, et enfin, les trouvles endocriniens groupant l'hypogonadisme et les troubles de la régulation glycémique.

I - SIGNES NEUROLOGIQUES ET MUSCULAIRES

A la naissance, et de façon quasi constante, le nouveau-né présente un tableau d'hypotonie musculaire intense, avec adynamie. Cette hypotonie se manifeste déjà in utero, par la faiblesse ou l'absence des mouvements foetaux. Des incidents néonataux sont fréquemment rencontrés, : cris retardés, difficultés respiratoires nécessitant souvent une réanimation, comme dans nos observation N° 1 et N° 4.

Ces nouveaux-nés restent inertes de longues heures, sans crier. L'alimentation est difficile, l'allaitement au sein devant être souvent remplacé par les biberons et même parfois par des gavages, tant sont importants les troubles de la succion et de la déglutition.

L'examen neurologique montre une hypotonie généralisée avec augmentation des angles poplités et adducteurs, des réflexes archaïques et ostéotendineux faibles ou même absents.

Les examens complémentaires, effectués en présence de ce tableau inquiètant permettent d'éliminer une cause neurologique, musculaire ou métabolique.

L'évolution est marquée par une régression des troubles alimentaires et respiratoires au cours des premières semaines. Dans notre observation N° 4, nous avons constaté la persistance des troubles de la déglutition pendant plusieurs mois (l'enfant absorbant mieux les solides). Mais l'hypotonie disparaît beaucoup plus lentement et persiste, parfois jusqu'à l'âge de quatre ou cinq ans, comme il a été noté dans notre première observation. Elle entraîne un important retard moteur : le port de la tête n'est assuré que vers le septième, huitième mois ; la station assise vers un an ; la marche au delà de deux ans.

Le retard mental est un autre élément constant, avec un Q.I. se situant, en moyenne vers 60. Les enfants ont habituellement un comportement placide, euphorique et affectueux, mais présentent assez souvent des troubles caractériels, pouvant nécessiter le placement dans des centres spécialisés.

D'autres signes neurologiques, beaucoup moins constants, ont été signalés : les convulsions, passagères, notées dans nos deux premiers cas, paraissent exceptionnelles (15,56) un strabisme convergent précoce, plus fréquent (5, 10, 13, 23, 31, 32), parfois des anomalies de la thermorégulation (7,40, 63, 74, 75).

II - ANOMALIES MORPHOLOGIQUES

Contrastant avec cette première phase d'apathie, avec les difficultés alimentaires, une polyphagie apparaît progressivement. Les enfants sont véritablement tourmentés par une faim impérieuse (particulièrement marquée dans notre quatrième observation), se préoccupant davantage de la quantité

que de la qualité des aliments, ils vont même, parfois, jusqu'à absorber la nourriture du bétail (50).

Une prise de poids rapide s'amorce, souvent, avant la fin de la première année, éventuellement en l'absence de toute hyperphagie (29).

<u>L'obésité</u> devient manifeste vers deux ou trois ans, atteignant parfois des proportions monstrueuses. Précoce, elle est aussi remarquable par sa répartition : elle prédomine au tronc notamment aux fesses et à la paroi abdominale. Elle atteint le cou, la racine des membres, ne respectant que les extrémités ; elle s'arrête brusquement au niveau des poignets et des chevilles, où l'on note parfois des bourrelets. Nous n'avons pas retrouvé mention dans la littérature, de cette sensation particulière d'infiltration mollasse que donne l'obésité de nos trois enfants. premières observations.

<u>Le retard statural</u> associé à l'obésité, constitue un autre élément de syndrôme. Il est constant, mais habituellement discret de l'ordre de -10 %. Notons ici que l'âge osseux est quelquefois retardé (10, 13, 15, 55). Nous l'avons trouvé normal dans nos quatre observations.

<u>Des dysmorphies variées</u> ont par ailleurs, été décrites :

- L'acromicrie manque exceptionnellement (7, 32), présente dès la naissance, chez nos patients ; les pieds et les mains sont petits, les doigts courts et boudinés, à l'exception de la dernière phalange qui est mince et effilée (31). Parfois, une clinodactylie, une syndactylie partielle ; des anomalies variées des dermatoglyphes. Cette acromicrie particulièrement nette dans nos quatre observations, est associée, chez notre premier patient, à un aspect pseudo-sclérodermique des mains, non mentionné dans la littérature.

- Le faciès des enfants, accuse, pour certains (44), une ressemblance frappante : le front est bombé, le nez retroussé, les yeux souvent bleus, en amande, les cheveux blonds.

- L'examen de la cavité buccale révèle très fréquemment des caries dentaires précoces avec hypoplasie de l'émail (7, 12, 15, 23, 29, 31, 37, 41), notées chez nos trois premiers enfants. Plus rarement, un palais ogival, et une sécheresse prononcée de la muqueuse buccale (29, 56).

Des troubles ostéo-articulaires ont occasionnellement été décelés : atteinte de la hanche avec coxa-valga, sub luxation ou luxation (23,75). Atteinte du rachis avec scoliose, lordose (15, 23, 43, 44), parfois sévères. Genu valgum, pied plat valgus sont plus fréquents. Chez nos trois premiers malades, nous avons noté la présence d'un genu valgum et de craquements articulaires, sans signes radiologiques, et pour deux d'entr'eux une rétraction de l'aponévrose plantaire. Pas de maladie de DUPUYTREN dans la famille.

Ces différentes lésions osseuses, associées aux anomalies morphologiques ci-dessus, contribuent à donner aux enfants un aspect et une démarche très caractéristiques.

III - TROUBLES GONADIQUES

Chez le garçon, l'examen des organes génitaux, ajoute deux éléments très évocateurs : l'hypoplasie de la verge et du scrotum s'associe à une cryptorchidie bilatérale le plus souvent ; signes constatés, dès la naissance chez nos patients.

La biopsie testiculaire, quelquefois pratiquée (5, 23, 44, 51, 74, 75) a montré un aspect sub-normal.

Le taux des gonadotrophines urinaires est normal ou abaissé (15, 23, 29, 31, 32, 43, 44, 51), ratement élevé (37, 56). Notons qu'il est habituel de trouver un taux bas de gonadotrophines chez l'enfant, difficilement titrable avec précision. De plus, l'apparition des signes pubertaires, quoique tardive et incomplète, évoque un certain fonctionnement testiculaire, que prouve l'élévation de l'excrétion de l'androstérone, après injection de gonadotrophines chorioniques (50).

Ces données, bien que discordantes, évoquent plutôt une puberté retardée qu'un infantilisme hypophysaire.

La cryptorchidie, peut persister jusqu'à l'âge adulte (29,37). Deux hommes adultes sont stériles (29-35).

Chez la fille, les organes génitaux externes sont normaux. Les règles surviennent, soit à l'âge normal (23, 36) soit avec retard, elles sont parfois irrégulières (35, 44). L'ainée de nos patients ne présente, à 15 ans 8 mois, qu'une ébauche de développement mammaire, et de rares poils pubiens.

IV - TROUBLES DE LA REGULATION GLYCEMIQUE

L'apparition d'un diabète sucré au cours de l'évolution, est mentionnée chez 10 % des malades.

Il survient généralement pendant l'adolescence (15, 23, 32, 44, 56, 58, 65). Une fois, à lâge de 26 mois (41), plus tardivement, à 17 ans, dans deux cas (40, 56), à 27 ans dans un cas (37).

Ce diabète a des caractères originaux : il se singularise en effet, par une grande stabilité, sans tendance à l'acidose, ni à l'amaigrissement, et par l'activité nette des hypoglycémiants oraux (56, 60). Ces caractères, inhabituels dans le diabète de l'enfant, le rapprochent du diabète gras de l'adulte, non insulino-dépendant.

Dans deux cas, les enfants furent équilibrés par un régime strict associé à la tolbutamide (23, 56).

Le régime seul suffit dans deux autres cas (15, 32).

Cependant, un patient, diabétique, dès l'âge de 26 mois, (41), dut être équilibré par l'insuline, après échec de la tolbutamide. De même, LANDWIRTH J. (40) signale chez son malade un diabète juvénile typique, avec acido-cétose et grande sensibilité à l'insuline, apparu à l'âge de 17 ans.

Un <u>état "prédiabétique"</u> a été mis en évidence dans plus de 30 % (33) des cas présentant le syndrôme de PRADER-LABHART-WILLI, par l'épreuve d'hyperglycémie orale simple, ou par l'épreuve de FAJANS et CONN (13, 15, 19, 23, 43, 33).

GAPILAN J.C. et ROYER P. (23) ont pu suivre un de leurs malades qui a présenté à 4 ans : une courbe glycémique normale, courbe de diabète "latent" à 10 ans ; et, un diabète manifeste à 11 ans (glycosurie : 26 g/24 h, glycémie : 2,37 g/l stable sans acidocétose). Diabète qui fut bien équilibré par un régime hypocalorique et la tolbutamide (1 g/j). A 14 ans, l'enfant ne reçoit plus de traitement et son état est satisfaisant.

Un autre fait particulier à noter, est l'existence possible d'une <u>hypersensibilité à l'insuline</u> :

Elle fut mise en évidence chez deux de nos patients : chez l'ainée, à l'âge de 6 ans, bien corrigée par l'injection d'A.C.T.H. elle ne fut plus retrouvée un an et demi après. Dans notre second cas, l'épreuve montrait, à 18 mois, une chute profonde de la glycémie à 30 mn, avec absence de remontée à la troisième heure. A cet âge, l'épreuve d'hyperglycémie per os, était normale, mais apparaissait pathologique un an plus tard.

Cette même hypersensibilité a été retrouvée par ILLIG R. (33) qui a examiné huit enfants présentant le syndrôme de PRADER-LABARTH-WILLI (dosages de la glycémie et de l'insulinémie après administration orale de glucose : 50 g/m2). La moitié des cas présentait une courbe glycémique de type diabétique avec une insulinémie basse. L'autre groupe montrait, par contre, une hypersensibilité à l'insuline, avec une courbe glycémique normale, ou plutôt basse, et une insulinémie normale.

Les rares dosages d'insulinémie effectués ont montré des taux normaux (13, 37, 44).

Pour conclure cette étude clinique, notons l'existence d'<u>hématomes fréquents</u> chez trois malades :

- un garçon de neuf ans, chez qui un bilan de la coagulation ne put être effectué (56)
- un malade de WILLI H., chez lequel un taux bas (56 %) du facteur IX fut mis en évidence (Communication personnelle à MURKEN J.D.)
- Un garçon de huit ans qui présentait une diminution de l'activité du facteur IX (Sérum-Biggstest), évoquant une hémophilie B (51).

Ces faits sont à rapprocher de ceux que nous avons constaté dans nos trois premières observations.

E V O L U T I O N

La maladie évolue d'une façon caractéristique, les différents signes s'installant selon une chronologie assez précise où l'on peut schématiser trois stades.

Le premier débute dès la période néo-natale. Il est marqué par l'hypotonie généralisée, intense durant les premières semaines et qui ne va disparaître que vers un à deux ans. A ce stade, le diagnostic peut déjà être suspecté par l'hypogonadisme associé, du moins chez le garçon.

Dans un second temps, tandis que l'hypotonie régresse, l'obésité devient évidente vers le douzième mois, associée aux éléments dysmorphiques et notamment à l'acromicrie constante. Une dissociation staturo-pondérale nette et un retard psychomoteur s'ajoutent à l'aspect général très évocateur.

Enfin, irrégulièrement survient dans le courant de l'adolescence, un diabète sucré. Chez le garçon l'hypogénitalisme se confirme et la puberté est assez fréquemment retardée dans les deux sexes.

Le pronostic vital ne semble pas devoir être engagé par l'hypotonie néo-natale qui entraîne parfois un état alarmant, nécessitant une réanimation.

Mais l'obésité, quelquefois monstrueuse, peut être à l'origine de troubles respiratoires (59). Ce syndrôme d'obésité-hypoventilation a entraîné une issue fatale dans deux cas (34, 75), respectivement âgés de cinq et sept ans.

Quant au diabète, son pronostic n'est pas toujours aussi bénin que pourraient le laisser supposer ses caractères de stabilité, sans accidents d'acido-cétose : deux décès ont été attribués à des complications vasculaires diabétiques (56, 58), un autre patient présenta une gangrène à l'âge de 40 ans (37).

D I A G N O S T I C   D I F F E R E N T I E L

Les problèmes d'ordre diagnostique, se posent différemment selon les stades évolutifs envisagés précédemment.

I - <u>CHEZ LE NOUVEAU NE ET LE NOURRISSON HYPOTONES</u>, deux groupes d'affections peuvent être envisagées :

a) <u>une lésion cérébrale</u> en rapport avec un traumatisme obstétrical. Ces enfants fragiles ayant pu souffrir d'un accouchement quelque peu laborieux, parfois mentionné dans la littérature. Mais les examens effectués chez le nouveau né ne confirment pas cette hypothèse. Signalons cependant, quelques anomalies électro-encéphalographiques variées (15, 23, 31, 62) et une atrophie corticale à l'encéphalographie gazeuse (7, 13, 15, 19, 31).

b) <u>une lésion neuro-musculaire</u>. Les diagnostics qui peuvent être discutés sont : l'hypotonie congénitale bénigne de WALTON, la maladie de WERDNIG-HOFFMANN, la myasthénie congénitale, une glycogénose généralisée.

Mais, les critères évolutifs, l'association hypotonie-hypogénitalisme, ainsi que les résultats normaux des explorations musculaires (dosages enzymatiques, électromyogramme et biopsie) permettent de corriger le diagnostic.

II - <u>DANS LE SECONDE PHASE DE LA MALADIE</u> caractérisée par l' l'obésité. Le retard statural et psycho-moteur, la différenciation est souvent plus aisée et ne se pose plus guère qu'avec le syndrôme de LAURENCE-MOON-BIEDL-BARDET :

En effet, le symptomatologie est proche de celle du syndrôme de PRADER-LABHART-WILLI : obésité, nanisme, hypogénitalisme, débilité mentale ; de plus, on peut y observer un diabète sucré. Mais, un diabète insipide, une rétinite pigmentaire et une polydactylie y sont parfois rencontrés à l'inverse du syndrôme de PRADER-LABARTH-WILLI. Ce dernier se différencie, en outre, par l'hypotonie néo-natale constante qui lui est propre.

D'autres syndrômes dysmorphiques, exceptionnels il est vrai, sont à rapprocher du syndrôme de LAURENCE-MOON-BIEDL-BARDET. WEISS E. en 1932 (71) décrit l'association symptomatologique suivante chez deux soeurs : obésité, nanisme, débilité mentale, hypogénitalisme et surdité. La tolérance hydrocarbonnée était très abaissée chez l'une d'elle.

ALSTROM Ch. et HALLGREN B. publient en 1959 (1) l'observation d'un malade présentant une obésité, une dégénérescence rétinienne atypique, une surdité et une dystrophie génitale avec gonadotrophines élevées. L'hyperglycémie provoquée est de type paradiabétique. Deux cousins de ce malade présentent les mêmes signes avec niveau mental normal. Un diabète sucré apparut chez l'un d'eux.

LYNCH H.T. en 1966 (46) rapporte l'étude d'une famille nombreuse où deux frères présentent un diabète juvénile, une hyperlipémie, un hypogonadisme et un nanisme. Parmi plusieurs membres de cette famille existent, associés de façon variable, un diabète sucré juvénile, un diabète de l'adulte, une hyperlipémie et une petite taille.

Ces syndrômes voisins de celui de PRADER-LABHART-WILLI sont probablement d'hérédité autosomique récessive, et peuvent tous se compliquer d'un diabète sucré.

Beaucoup plus banale est l'association adiposité-retard pubertaire qui est parfois abusivement étiquettée: syn-

drôme adiposogénital (ce syndrôme, rarissime et en outre discuté, implique en effet une lésion anatomique pituitaire ou hypothalamique comme l'ont décrit BABINSKI et FROHLICH). Il s'agit, dans la majorité des cas d'une simple puberté différée chez des adolescents obèses ainsi que le prouvent le caractère global et harmonieux du retard pubertaire. Les taux bas de F.S.H. et l'absence de signes de tumeur intra-crânienne. Mais, la débilité mentale, l'hypotonie néonatale, éléments constants du syndrôme PRADER-LABHART-WILLI, font défaut.

En résumé, c'est chez le nouveau-né et le nourrisson que le syndrôme de PRADER-LABHART-WILLI a le plus de chance d'être méconnu. Car, à partir d'un an la morphologie des enfants devient caractéristique.

E T U D E   E T I - O - P A T H O G E N I Q U E

I - DISCUSSION PATHOGENIQUE :

Une lésion diencéphalique pourrait rendre compte des éléments suivants, constatés dans le syndrôme de PRADER-LABHART-WILLI : l'obésité et les troubles de la régulation glycémique, mais aussi le retard de croissance, les anomalies génitales et la dysrégulation thermique.

L'expérimentation animale a, en effet, montré qu' une lésion de la région latérale du noyau ventro médian de l'hypothalamus, chez le rat, entraîne une hyperphagie, avec obésité, suivie d'une hyperglycémie, avec glycosurie (9, 25 26, 27, 28, 39, 42, 48).

Un hypogonadisme et un arrêt de la croissance, consécutifs à des lésions hypothalamiques, ont été mentionnés chez le rat (38). Mais les zônes incriminées sont plus étendues que celles attribuées à la régulation de l'appétit.

L'hypothèse d'une lésion centrale, diencéphalique, pourrait aider à la compréhension des troubles de la régulation glycémique présents dans le syndrôme de PRADER-LABHART-WILLI :

Le diabète qui apparaît généralement dans l'adolescence et dont les caractères évoquent paradoxalement le diabète gras de l'adulte, semble en relation avec une insuline inactive, liée à une albumine plasmatique (15). L'activité de cet antagoniste de l'insuline dépendrait de l'hypophyse (15). Par ailleurs, ANTONIADES et coll. (Studies on the state of insulin in blood. Endocrinology, 1961, 69, 163) ont montré, in

vitro, que cette insuline, liée aux protéines, conserverait une action sur la cellule graisseuse. Cette cellule serait ainsi capable de libérer une insuline "libre" active. L'hyperinsulinémie accroisserait, avec l'hyperglycémie, la synthèse lipidique et l'adiposité.

Mais cette hypothèse séduisante demeure douteuse : le bilan endocrinien a montré, en effet, dans la majorité des cas étudiés, un fonctionnement normal de l'axe hypophyso-hypothalamo-glandulaire. Cependant, dans quelques observations (5, 19, 61, 66), le taux des 17 hydroxy-corticostéroïdes est resté inférieur à la normale, après administration d'A.C.T.H. et de Métopirone. Les trois autopsies mentionnées dans la littérature (34, 58, 75), n'ont pas révélé d'anomalie macroscopique ni histologique du système nerveux central.

Par ailleurs, le retard mental implique une atteinte cérébrale plus diffuse.

II - ETUDE ETIOLOGIQUE

A - UNE ORIGINE NEONATALE

Par un traumatisme obstétrical, a été précédemment discutée.

B - UNE ATTEINTE ANTE NATALE

paraît beaucoup plus probable, ne serait-ce que par la notion très fréquente d'une diminution, ou même d'une absence de mouvements foetaux.

a) aucun élément, en faveur d'une embryopathye toxique ou infectieuse n'a été relevé jusqu'ici.

b) quelques indices orientent vers une origine génétique :

- antécédents familiaux : l'âge moyen des parents est anormalement élevé dans plusieurs cas (7, 12, 13, 31, 32, 40,

PRADER dans une communication personnelle à ROYER P.)

un cas de mariage consanguin entre cousins germains (25).

- <u>sexe</u> : parmi 80 cas, nous relevons une proportion de trois garçons pour une fille, cette nette prédominance masculine peut sans doute s'expliquer par l'hypogénitalisme qui rend le diagnostic plus évident chez le garçon (19).

- <u>étude chromosomique</u> : Plus de 10 % des caryotypes étudiés sont anormaux :

  . Une trisomie 13-15 (59), avec mosaïque. 24,5 % des cellules examinées ont montré le 47e chromosome, toujours identique. Cette trisomie a été retrouvée dans d'autres syndrômes malformatifs très différents du syndrôme de PRADER- LABHART - WILLI (52).

  . Une translocation 13-15 (5)

  . Un caryotype XYY (13), chez un malade dont la morphologie ne se différenciait pas de celle décrite dans le syndrôme de PRADER-LABHART-WILLI.

  . Deux cas (13) présentant un long Y dont la taille se rapprochait de celle des chromosomes du groupe 16-18. La même anomalie fut retrouvée chez le père de l'un de ces deux enfants.

  . Un autre cas avec un long Y (23)

  . Un chromosome 16 "Anormal", présent aussi chez la mère (10)

  . une translocation D-E (63)

  . Une translocation G-G (7)

- <u>Caractère familial</u> :

Nos trois enfants constituent, jusqu'à présent l'unique cas familial décrit. Bien qu'isolé, cette atteinte de toute

une fratrie peut difficilement être attribuée à un pur effet du hasard.

L'existence d'un agent physique, infectieux ou iatrogène, qui pourrait être à l'origine d'une embryopathie, n'a pas été retrouvée dans l'anamnèse de ces trois observations.

En résumé, l'origine anté-natale paraît évidence. Une atteinte embryologique est possible, comme le laisse supposer l'existence fréquente de dysmorphies de type dégénératif ; aucun facteur exogène n'a pu être mis en évidence.

La consanguinité dans un cas, l'âge des parents, souvent élevé, l'existence d'aberrations chromosomiques, polymorphes, mais relativement fréquentes, une certaine ressemblance du visage des malades et le caractère familial de nos observations, laissent entrevoir la possibilité d'une transmission héréditaire dans le syndrôme de PRADER-LABHART-WILLI.

T R A I T E M E N T

Les troubles respiratoires, le troubles de la succion et de la déglutition réclament souvent, chez le nourrisson des soins attentifs, et parfois des gavages.

Plus tard, se pose le probème de la surcharge pondérale. L'activité physique, la diététique, avec l'aide, au besoin d'anorexigènes, tant la faim peut être impérieuse, permettent généralement une réduction de l'obésité. Ce traitement, dont l'efficacité est inconstante (44) pourrait peut-être prévenir la survenue du diabète, ou tout au moins en diminuer la gravité (23). Parallèlement, une surveillance biologique soigneuse est souhaitable chez ces enfants, à la recherche d'un trouble de la régulation glycémique.

Enfin, lorsqu'apparaît le diabète, la diététique est associée à l'insuline ou à la tolbutamide, selon les cas (23). Le diabète est, parfois jugulé, par le seul régime hypocalorique équilibré, succèdant à une insulinothérapie transitoire (15, 32).

C O N C L U S I O N

Le syndrôme isolé par PRADER-LABHART-WILLI en 1956 paraît constituer une entité indiscutable.

La symptomatologie, dont aucun élément n'est pathognomonique, est polymorphe et évolue comme suit :

. début dès la naissance, par une hypotonie généralisée intense. La mère a parfois constaté, durant la grossesse, la faiblesse ou même l'absence des mouvements foetaux. Cette hypotonie, constamment retrouvée, entraîne souvent des troubles importants de la succion et de la déglutition, et une grande adynamie.

. Au cours des premiers mois, un retard psycho-moteur net, va rapidement se démasquer. L'hypotonie régresse, mais ne disparaît complétement qu'en trois ou quatre ans.

. Vers la fin de la première année, apparaît une prise de poids qui entraîne rapidement, au cours de la seconde année une obésité souvent intense et qui ne respecte que les extrémités, soulignant ainsi l'acromicrie constante.

Simultanément, se sont constitués les autres éléments du syndrôme : un retard statural modéré (de l'ordre de - 10 % en moyenne), et une débilité mentale (Q.I. moyen avoisinant 0,60 %) ; chez le garçon, l'hypoplasie des organes génitaux externes s'est confirmée, généralement associée à une cryptorchidie.

. Par la suite au cours de l'adolescence, un diabète sucré est parfois découvert (10 % des patients) ajoutant au ta-

bleau ci-dessus, un élément évocateur. Ses analogies avec le diabète du type gras de l'adulte sont inhabituelles chez l'enfant.

Par ailleurs, des troubles de la régulation glycémique, de type paradiabétique, sont mis en évidence dans un tiers des cas environ.

L'étude pathogénique laisse entrevoir la possibilité d'une lésion diencéphalique.

Bien qu'unique à notre connaissance, l'atteinte des trois frère et soeurs, dans notre observation, évoque l'hypothèse d'une affection héréditaire géno-dystrophique.

Et, si une transmission autosomique dominante à pénétrance variable ne peut être totalement exclue, une transmission autosomique récessive nous paraît vraisemblable.

Vu et permis d'imprimer :
Le Doyen de la Faculté
Mixte de Médecine et de
Pharmacie de CAEN.

J. PORIN

Vu le Président de Thèse :

Jean L'HIRONDEL

B I B L I O G R A P H I E

1 - ALSTROM C.H., HALLGREN B., NILSSON L.B. et ASANDER H - Retinal degeneration combined with obesity, diabetes mellitus and neurogenous deafness. Acta psychiat. et Neurol. Scand. 34, suppl. 129, 1959.

2 - AZERAD, LUBETZKI. Quelques hypothèses récentes sur la physio-pathologie du diabète. Med. et Hyg. (Genève), 23, 670, 1965

3 - BAAR H.S. et GALINDO J. - The Borjeson-Forssman-Lehmann Syndrome. J. Ment. Defic. Res., 9, 125, 1965.

4 - BORJESON M., FORSSMAN H. et LEHMANN O. - An X-Linked, recessively inherited syndrome characterized by grave mental deficiency, epilepsy, and endocrine disorder. Acta Med. Scand., 171, 13, 1962.

5 - BUHLER E.M., ROSSIER R., BODIS I., VULLIET V., BUHLER V.K., et STALDER G. - Chromosomal translocation in a mentally deficient child with cryptorchidisme. Acta Paediat., 52, 177, 1963.

6 - CLARK D.B. - "The nervous system", in W.E. Nelson (Ed.) Tex-book of pediatrics, ed. 7, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1965, pp 1063-1109.

7 - COHEN M., GORLIN R.J. - The Prader-Willi syndrome. Amer. J. Dis. Child., Vol 117, 213, Feb. 1969.

8 - CONN J.W. et FAJANS S.S. - The prediabectic state ; a concept of dynamic resistance to a genetic diabetogenic influence. Am. J. Med., 31, 839, 1961.

9 - COOPER K.F. - Température regulation and the hypothalamus. Brit. Med. Bull., 22, 243, 1966.

10 - DUBOWITZ V. - A syndrome of bening congenital hypotonia, gross obesity, delayed intellectual development, retarded bone age, and inusual facies. Proc. Roy. Soc. Med., 60, 1006, oct. 1967.

11 - DUNN H.G., FORD D.K., AUERSPERG N. et MILLER J.R. - Bening congenital hypotonia with chromosomal anomaly. Pediatrics, 28, 578, 1961.

12 - DUNN H.G. et MILLER J.R. - Bening congenital hypotonia with hypogenitalism. Abstract N° 42. 73 rd Annual Meeting, American Pediatric Society, Atlantic City, N.J. J. Pediat. 63, 873, 1963.

13 - DUNN H.G. - The Prader-Labhart-Willi syndrome. Review of the literature and report of nine cases. Acta Paediat. Scand. suppl. 186, 1968.

14 - ENGEL W.K. et HOGENHUIS L.A.H. - Genetically determined myopathies ; conditions difficult to classify : H_2O syndrome. In De Palma A.F. (Ed.) Clinical Orthopaedics and Related Research, N° 39, Philadelphia, J.B. Lippincott Co, 1965, p 54.

15 - EVANS P.R. - Hypogenital dystrophy with diabetic tendency. Guy's Hosp. Rep., 113, 207, 1964.

16 - FAJANS S.S. et CONN J.W. - An approach to the prediction of diabetes mellitus by modification of the glucose tolerance test with cortisone. Diabetes, 3, 296, 1954.

17 - FEINGOLD M. - Yearbook of Pediatrics, Chicago : Yearbook Medical Publishers, 1966-1967, p. 329.

18 - FORD F.R. - Diseases of the nervous system in Infancy, Childhood and Adolescence, ed 5, Springfield, C Thomas Edit. 1966, p. 36-37.

19 - FORSSMAN H. et HAGBERG B. - Prader-Willi syndrome in boy of ten with prediabetes. Acta Paed.,53, 70, 1964.

20 - FRACCARO M. et GASTALDI F. - la pathologia della syndrome di Laurence-Moon-Bield Folia Hered. Path., 2, 177,1953.

21 - FRANCKE C. - The gonads in the Laurence-Moon-Biedl Syndrome. J. Clin. Endocrinol., 10,108,1950

22 - GABILAN J.C. - Syndrome de Prader-Labhart-Willi. Journées de Pédiatrie, Paris I, 179,1962.

23 - GABILAN J.C. et ROYER P. - Le syndrome de Prader-Labhart et Willi (étude de onze observations). Arch. Franc. Pediat. 25, 121-149, 1968.

24 - GOTO Y., KATO J., TAKANAMI A. et OHNEDA A. - Detection of prediabetes by glucose tolerance test sensitized by predni solone. Lancet, 2, 461, 1960.

25 - HAMILTON C.L. et BROBECK J.R. - Diabetes mellitus in hyperphagic monkeys. Endocrinology; 73, 512, 1963.

26 - HAUSBERGER F.X., BROADHEAD C.L. et HAUSBERGER B.C. - Obesity and diabetes mellitus in a rat with hypothalamic lesions. Acta Endocrinol., 45, 600, 1964.

27 - HESS W.R. - Symposium über das Zwischenhirn. Helv. Physiol. Pharmacol. Acta, suppl. 6, 1950.

28 - HETHERINGTON A.W. et RANSON S.W. - Spontaneous activity and food intake of rats with hypothalamic lesions. Amer. J. Physiol., 136, 609, 1942.

29 - HOEFNAGEL D., CASTELLO P.J. et HATOUM K. : Prader-Willi syndrome. I ment defic. Res. 11 : 1, 1967.

30 - HOLMAN G.H., DIEHL A.M. et BOLINGER R. - Neonatal hypotonia, cryptorchidism, unsuspected hypoglycemia, mental retardation, juvenile obesity and prediabetes. A new syndrome ? Society for pediatric Research, May, 1963, J. of Ped., 63, 769, 1963.

31 - HOOFT C., DELIRE C. et CASNEUF J. - Le syndrome de Prader-Labhart-Willi-Fanconi. Etude clinique, endocrinologique et cytogénétique - Acta Paediat. Belg., 20, 27, 1966.

32 - HOOFT C., DELIRE C. et THEVELIN P. : syndrome de Prader avec diabète sucré - Acta Paediat. Belg. 21 : 193-206, 1967.

33 - ILLIG R. - Immunologisch bestimmbares Insulin und glukosetoleranz beim Prader-Labhart-Willi - Syndrome - Schweiz - Med. Woch. 98, 723 - May 1968.

34 - JENAB M. et al : cardiorespiratory syndrome of obesity in a child, Pediatrics 24, 23, 1959

35 - JOHNSEN S., CRAWFORD J.D. et HAESSLER H.A. : Fasting hyperlipogenesis : An inborn error of energy metabolism in Prader-Willi syndrome, read before the 77 th Annual Meeting of the American Pediatric Society, Atlantic City, N.J. May 20, 1967.

36 - JOPLIN G.F., FRASER R. et KEELEY K.J. (1961) - Prednisone glycosuria test for pre-diabetes - ibiol. 2, 67

37 - JUUL J. et DUPONT A. : Prader-Willi syndrome, I ment defic Res. 11 : 12, 1967.

38 - KENNEDY G.C. - The development with age of hypothalamic restraint upon the appetit of the rat - J. Endocrinol. 16 : 9, 1967.

39 - KENNEDY G.C. : Food intake - Energy Balance and Growth, Brit. Med. Bull. 22 : 216 - 1966

40 - LANDWIRTH J., SCHWARTZ A.H. et GRUNT J.A. : Prader-Willi syndrome - Amer. J. Dis. Child - Vol. 116, Aug. 1968.

41 - LARBRE F., FREYCON M.T., COTTON J.B. et DUVAL - une observation de syndrome de Willi, Prader et Labhart - Pediactie, 3, 439, 1965.

42 - LARSSON S. - On the hypothalamic organisation of the nervous mechanism regulating food intake - Acta physiol. Scand. 32 : suppl. 115, 1954.

43 - LAURANCE B.M. - hypotonia, obesity, hypogonadism and mental retardation in chilhood, arch. Dis. Child 36, 690, 1961.

44 - LAURANCE B.M. - Hypotonia, mental retardation, obesity, and cryptorchidism associated with Dwarfism and diabetes in children - Arch. Dis. Child 42 : 126-129 (April) 1967.

45 - LYDECKEN R. - The Prader-Willi syndrome duodecim - 83 : 285 - 8, 1967 (fin).

46 - LYNCH H.T., KAPLAN A.R., HENN M.J. et KRUSH A.J. : Familial coexistence of diabetes mellitus hyperlipemia, short stature, and hypogonadism - Ame. J. MEd. Sci. 252 : 323, 1966.

47 - MAC BRYDE C.M. - In : textbool of medecine, by R.C. CECIL et R.F. LOEB, 1960, 10 th Ed. Philad. et Lond., p. 637

48 - MARSHALL N.B., BARRNETT R.J. et MAYER J. : hypothalamic lesions in gold thioglucose injected mice - Proc. Soc. Exp. biol. Med. 90 : 240, 1955.

49 - MAYER J. : Some aspects of the problem of regulation of food intake and obesity - New Eng. J. Med. 274 : 610, 662, 772, 1966.

50 - MONNENS L. et KENIS H. : Enkele Onderzoekingen bij een patient met het syndroom van Prader-Willi, Maandschr Kindergeneesk 33 : 482 - 1965.

51 - MURKEN J.D., VOGT D. et HEHENBERGER I : Blutgerinnungsstörung (faktor IX - Mangel) beim Prader-Willi syndrom, Arch. Kinderheilk 174 : 61, 1966

52 - PATAU K., SMITH D.W., THERMA E., INHORN S.L. et WAGNER H.P. "Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome" Lancet, 1 : 790, 1960.

53 - PERRAULT, KLOTZ - Les grands syndromes diabétiques - Sem. des Hôp. de Paris 1965, 41, 2643.

54 - PONTE C., NUYTS J.P. : Le syndrome de Prader-Labhart-Willi Med. Inf. N° 6, juin-juillet 1968.

55 - PRADER A., LABHART A., WILLI H. et FANCONI G. - Ein syndrom von adipoditas, kleinwuchs, kryptorchidismus, und idiotie, bei kindern und erwachsenen die als neugeborene ein myatonie - artiges bild geboten haben - WII - Int. Congr. Pediat. Kopenhagen, 1956.

56 - PRADER A, WILLI H. - Das syndrom von Imbezillität, Adipositas, muskelhypotonie, hypogenitalismus, hypogonadismus und diabetes mellitus mit "myatonie" Anamnese - 2e cong. Intern. sur la Defic. Mentale de l'enfant, Vienne 1961 part 1, p 353-357, 1963.

57 - RANDLE P.J., GARLAND P.B., NEWSHOLME E.A. et HALES C.N. : The glucose fatty acid cycle in obesity and maturity onset diabetes mellitus - Ann. N.Y. Acad. Sci. 131 : 324, 1965.

58 - REED W.B. : Acanthosis nigricans in association with various genodermatoses (with emphasis on lipodystrophic diabetes and Prader-Willi syndrome) - Acta dermato- Venereologica vol. 48, P. 465, 1968.

59 - ROGET J., MOURIQUAND C.L., BERNARD Y., PATET J., JOBERT J. et GILLY C. - Syndrome associant adiposité, cryptorchidie et retard mental accompagné d'une aberration chromosomique - Pédiatrie 20, 295, 1965.

60 - ROYER P. - Le diabète sucré dans le syndrome de Willi-Prader. Journées de diabétologie, P. 91-99, 1963, Flammarion Ed. Paris.

61 - RUDD - Adrenal reponse to A.C.T.H. in patients with Prader-Willi syndrome, simple obesity, and constitutional dwarfism - Arch. Dis. Child 44, April, 1969.

62 - SANCHEZ-VILLARES E., MARTIN ESTEBAN M. et DURANTES MAYO O. : Amiotonia congenita con sindrome de Prader-Willi incompleto - Bol. Soc. Castel Astur - Leon Pediat. 5 : 191 1964.

63 - SCHNEIDER H.J., ZELLWEGER H. - Forme fruste of the prader-Willi syndrome (HHHO) and balanced D/E translocation - Helv. Paediat. Acta 1968, 23, 128

64 - SOLIS COHEN J. et WEISS E. : dystrophia adiposogenitalis with atypical retinitis pigmentosa and mental deficiency - Am. J. Med. Sci. 169 : 489, 1925.

65 - SPENCER D.A. - The Prader-Willi Syndrome - Lancet p 571, septembre 1968.

66 - SUGARMAN G.I. et BODER E. : Prader-Willi syndrome in a negro female - Abstract N° 21 - 14 th Ann. Mtg, Western Soc. for Ped. - Research, Palo Alto, Calif. 1966.

67 - TURNER B. et JENNINGS A.N., Trisomy for chromosome 22, Lancet 2, 49, 1961.

68 - WALLANCE OWEN J. et LILLEY M.D. : An insulin antagonist associated with plasma-albumin - Lancet i : 804, 1961.

69 - WALTON J.N. : Amyotonia congenita ; a follow up study - Lancet 1, 1023, 1956.

70 - WEILL J. et BERNFELD J. : L'épreuve d'hyperglycémie provoquée chez les enfants obèses - Sem. Hôp. 33 : 1661, 1957

71 - WEISS E. - Cerebral adiposity with nerve deafnesse, mental deficiency and genital dystrophy - Am. J. Med. Sci. 1932, 183, 183, 268.

72 - WHITE - Childhood diabetes - Its course and influence on the second adn third generations - The Hanting memorial lecture, 1960 - Diabetes 9, 345, 1960.

73 - ZELLWEGER H et MIKAMO K. : Autosomal cytogenetics - Helv. Paediat. Acta 16 : 670, 1961.

74 - ZELLWEGER H. U., SMITH J.W. et CUSMINSKY M. - Muscular hypotonia in infancy ; diagnosis and differentiation - Rev. Canad. biol. 21, 599, 1962.

75 - ZELLWEGER H et SCHNEIDER H. J. : Syndrome of hypotonia-hypomentia- hypogonadism-obesity (HHHO) or Prader-Willi syndrome - Amer. J. Child - 115 - 588 - 1968.

T A B L E   D E S   M A T I E R E S :

INTRODUCTION .... page : 1

OBSERVATIONS .... page : 2

ETUDE CLINIQUE .... page : 17

EVOLUTION .... page : 24

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL .... page : 26

ETUDE ETIO-PATHOGENIQUE .... page : 29

TRAITEMENT .... page : 33

CONCLUSION .... page : 34

BIBLIOGRAPHIE .... page : 35

Vu, le Président de Thèse :

Vu et permis d'imprimer :

Le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de
CAEN